

④日本国特許庁 (JP)

④特許出願公開

④公開特許公報 (A) 昭61-65869

④Int.Cl.*

識別記号

庁内整理番号

④公開 昭和61年(1986)4月4日

C 07 D 215/60

8413-4C

405/12

7431-4C

// A 61 K 31/47

A E D

7118-4H

C 07 F 7/18

(C 07 D 405/12

215/00

309/00)

審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

④発明の名称 キノリン-*N*-オキシド誘導体

④特 願 昭59-187752

④出 願 昭59(1984)9月7日

④発明者 寺西正行 町田市成瀬台2丁目13番地24

④発明者 鈴木公二 町田市成瀬2-14番地4-19-201

④発明者 加瀬廣 小金井市前原町3丁目35番18号

④発明者 北村重人 町田市成瀬1丁目3番地7

④発明者 周藤勝一 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1

④発明者 大森健守 三島市芙蓉台2丁目14番3号

④出願人 協和发酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

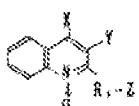
明細書

1.発明の名称

キノリン-*N*-オキシド誘導体

2.特許請求の範囲

(1)式



(式中、Xはヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、非置換もしくは置換アラルキルオキシ又は非置換もしくは置換アラルキルチオ、Yは水素原子又はハロゲン原子、R1は炭素数3-15のアルキレンまたはアルケニレン、Zはヒドロキシメチル、低級アルコキシメチル、非置換もしくは置換アリールオキシメチル、テトラヒドロビラニルオキシメチル、テトラヒドロフランオキシメチル、非置換もしくは置換アリールスルホニルオキシメチル、低級アルキルチオメチル、非置換もしくは置換アリールチオメチル、低級アルキルスルフィニルメチル、非置換もしくは置換アリールスルフィニルメチル、低級アルキルスルホニルメチル、非置換もしくは置換アリールスルホニルメチル、アミノ

メチル、-CH₂NR₉R₁₀ (式中、R₉は低級アルキル、非置換もしくは置換アラルキル、又は非置換もしくは置換アリールである)、-CH₂R₁₁R₁₂ (式中、R₁₁、R₁₂は低級アルキル、非置換もしくは置換アラルキル、又は非置換もしくは置換アリールである)、-CH₂R₁₃R₁₄R₁₅ (式中、R₁₃、R₁₄、R₁₅は低級アルキル、非置換もしくは置換アラルキル、又は非置換もしくは置換アリールである)で表わされるキノリン-*N*-オキシド誘導体及びその塩。

(2) R1が炭素数5-15のアルキレン又はアルケニレンである特許請求の範囲第1項記載のキノリン-*N*-オキシド誘導体及びその塩。

3.発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はリボキシゲナーゼ阻害作用を有するキノリン-*N*-オキシド誘導体に関する。

技術的範囲

リボキシゲナーゼ (L, 13, 11, 12) は由小

板、由血球、リンパ球などに存在する酵素である。多価不飽和脂肪酸（特にアラキドン酸）をヒドロペルオキシ酸へ変換する酵素である。リボキシゲナーゼによるヒドロペルオキシ基のアラキドン酸への導入部位は、5位、8位、9位、11位、12位、15位が知られている。例えば由小板等に多く存在するリボキシゲナーゼはアラキドン酸の12位をヒドロペルオキシ化する酵素（12-リボキシゲナーゼ）であり、由血球は、5-リボキシゲナーゼや15-リボキシゲナーゼの存在が報告されている。リボキシゲナーゼによりアラキドン酸より生成するヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸は不安定で、ヒドロキシエイコサテトラエン酸へと交換される。リボキシゲナーゼによって生成するこれらの脂肪酸は、それ自身、例えば由血球や大動脈中膜平滑筋の遊走作用などの生理作用を示すが、それらは更に生体内で代謝されて種々の生理作用を有する代謝産物を生成することが最近明らかになった。例えばアナフィラキシーを起こしたモルモットの肺や喘息発作時のヒトの肺で作られ、気管支平滑筋をゆっくりと強く収縮させる力があり、長い間喘息の原因物質と目されていた

slow reacting substance of anaphylaxis

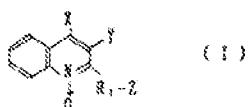
（SRS-Aと略す。SRS-Aとはサイコトリエノン（icosatrienoic acid）C₁₈、D₆、E及びDを包含する。）は、最近Samuelsonら（Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 77, 2014 (1980)）によりその化学構造と生合成経路が明らかにされ、アラキドン酸から5-リボキシゲナーゼを介して代謝生成することがわかった。このように、リボキシゲナーゼを介して代謝生成するヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸を始めとする各種過酸化脂質、ヒドロキシエイコサテトラエン酸、ロイコトリエノンB、SRS-A等は各種平滑筋、例えば呼吸器系（気管、気管支、肺組織）、血管系、消化器などの平滑筋を収縮したり、末梢血管の透過性亢進作用、由血球や大動脈中膜平滑筋の遊走作用などを有し、気管支喘息、アレルギー性皮膚炎（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹など）、循環器系疾患（浮腫や虚血性心疾患、高血圧症、虚血性脳障害、動脈硬化など）の原因となることや、炎症性疾患の原因となるケミカルメディエーターであることが報告されている。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら、リボキシゲナーゼ代謝産物に起因する疾患に対して有効な化合物の研究は発展していない。

問題点を解決するための手段

リボキシゲナーゼ代謝産物に起因する疾患に対する予防治療剤を探索した結果、式（1）



（式中、Xはヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、非置換もしくは置換アラルキルオキシ又は非置換もしくは置換アラルキルチオ、Yは水素原子又はハロゲン原子、R₁は炭素数3-15のアルキレン又はアルケニレン、R₂はヒドロキシメチル、低級アルコキシメチル、非置換もしくは置換アリールオキシメチル、チトラヒドロビラニルオキシメチル、チトラヒドロフラニルオキシメチル、非置換もしくは置換アリールスルホニルオキシメチル、低級アルキルチオメチル、非置換もしくは置換アリールチオメチル、低級アルキルスルフィニルメチル、非置換もしくは置換アリールスルフィニルメチル、低級アルキルスルホニルメチル、非置換もしくは置換アリールスルホニルメチル、アミノメチル、-CH₂NR₂、（式中、R₂は低級アルキル、非置換もしくは置換アラルキル、又は非置換もしくは置換アリールである）、-CH₂NR₂R₃、R₃は水素原子、低級アルキル又はヒドロキシである）、-CH₂(OR₂)、（式中、R₂は低級アルキルである）、イミノメチル、ヒドロキシイミノメチル、又はハロゲン原子である）で表わされるキノリン-1-N-オキシド誘導体【以下、化合物（1）という。他の式番号の化合物についても同様】およびその塩がリボキシゲナーゼをきわめて強力に阻害し、その代謝産物の生成・放出を著しく抑制することにより、リボキシゲナーゼ代謝産物に起因する疾患の予防治療剤として有用であることが見い出された。

化合物（1）中、X=OHで定義される化合物は次式に示すごとく互変異性体として存在することも可能であり、当然本発明にはこれらの互変異性体も含まれる。

化合物（1）中、X=OHで定義される化合物は次式に示すごとく互変異性体として存在することも可能であり、当然本発明にはこれらの互変異性体も含まれる。

特開昭61-65869(3)



次に本発明をさらに詳しく説明する。

式(1)の各基の定義において、低級アルキル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルにいう低級アルキルは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキル、例えばメチル、エチル、ヨーピロビル、ヨーピロビル、ヨーピチル等を包含する。各基の定義において、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルにいうアラルキルとはアリール部がフェニル又はナフチルで、アルキル部が炭素数1～3のアルキル、例えばメチル、エチル等をいう。又、各基の定義において、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アリールにいうアリールとはフェニル又はナフチルをいう。又、置換アラルキルオキシ、置換アラルキルチオ、置換アリールオキシメチル、置換アリールチオメチル、置換アリールスルホニルメチル、置換アリールスルホニルメチル、置換アリールにいう置換基はアリール環上の置換基

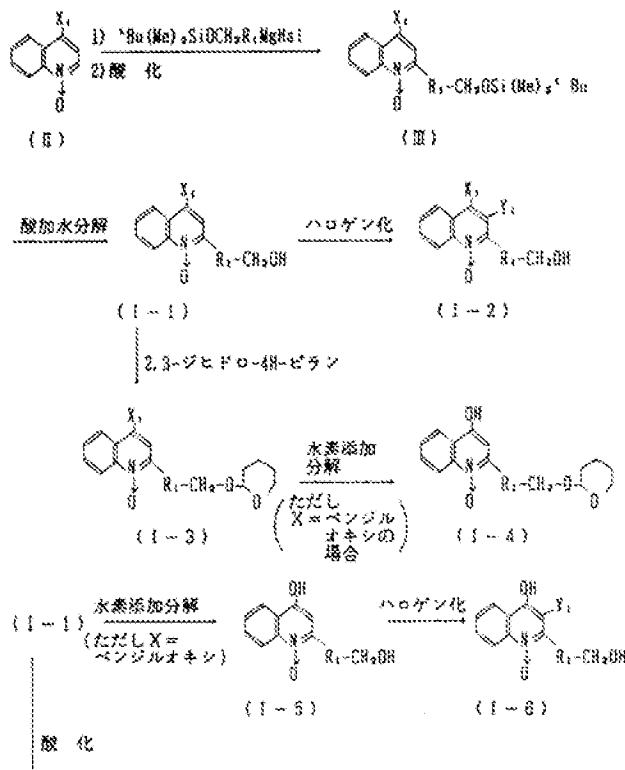
で低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン原子（塩素、臭素等）、ニトロ、ヒドロキシル等を包含する。ここで低級アルキル、低級アルコキシは前記で定義したと同様な意義を有する。

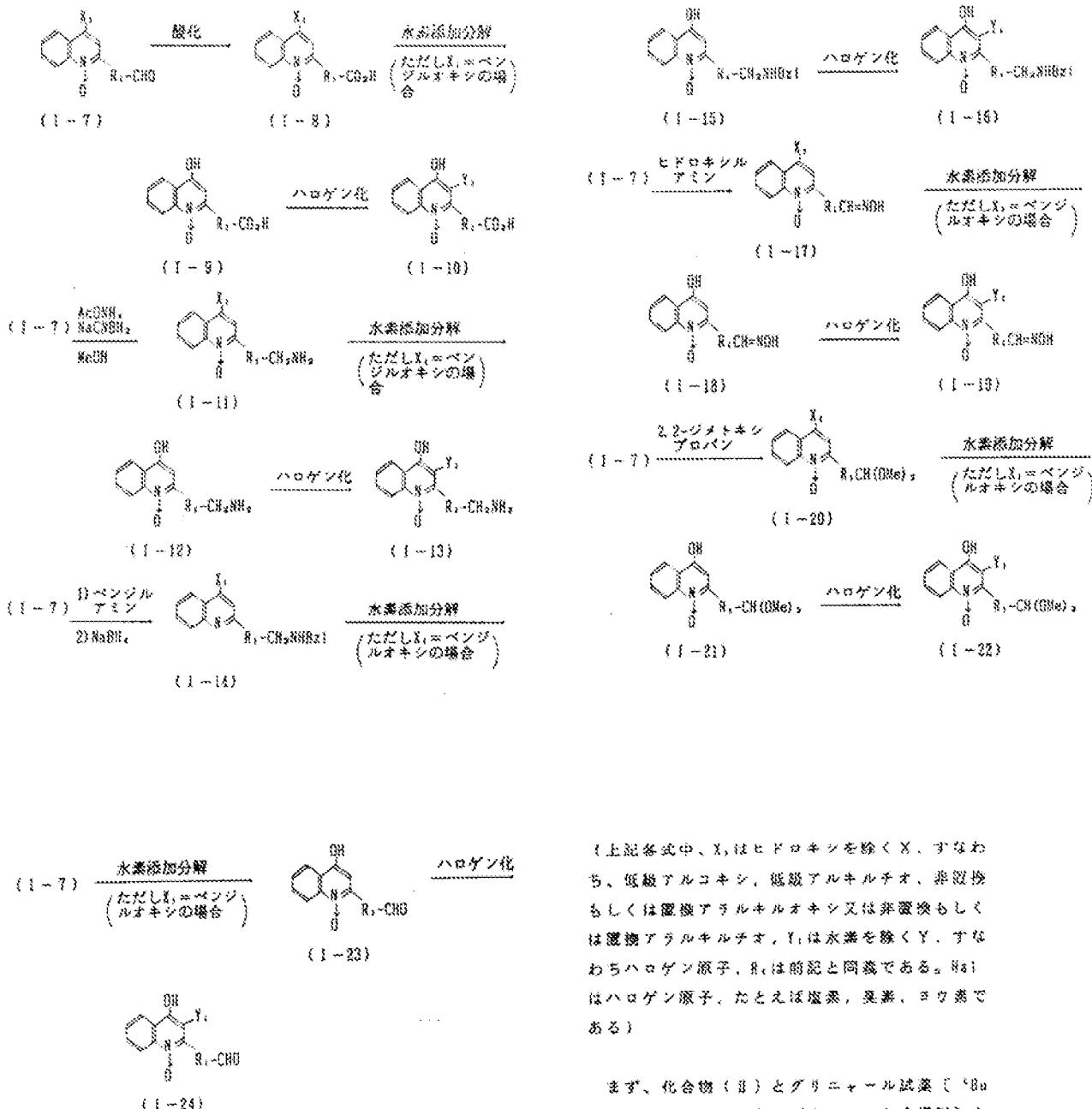
式(1)の各基の定義においてハロゲン原子は塩素、臭素、ヨウ素等を包含する。R₁にいう炭素数3～15のアルキレン、アルケニレンは直鎖状又は分枝状のものをいい、例えばトリメチレン、ベンタメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ドデカメチレン、トリデカメチレン、テトラデカメチレン、ベンタデカメチレン、プロペニレン等を包含する。薬理活性の面から炭素数5～15のアルキレン、アルケニレンが好ましい。

化合物(1)が酸性化合物である場合には塩基性付加塩、塩基性化合物である場合には酸付加塩を形成させることができる。酸性化合物の塩としては薬理的に許容される塩が好ましく、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、エタノールアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ビペリジン、ビペラジン等の有機塩基の塩が含まれる。塩基性化合物の酸塩としては無機及び有機の酸塩が含まれる。このような酸塩は薬理

的に許容される塩が好ましく、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、磷酸塩、ショウ酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等が含まれる。

化合物(1)は以下の反応に示される方法により合成することができる。





(上記各式中、 X_1 はヒドロキシを除く X 、すなわち、低級アルコキシ、低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アラルキルオキシ又は非置換もしくは置換アラルキルオキシ、 Y_1 は水素を除く Y 、すなわちハロゲン原子、 R_1 は前記と同義である。 NaI はハロゲン原子、たとえば塩素、臭素、ヨウ素である。)

まず、化合物 (II) とグリニャール試薬 [($\text{Bu}_3\text{SiOCH}_2\text{R}_1\text{NaI}$) とマグネシウムから調製] とを反応させて化合物 (III) を製造する。

この反応はテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒中で、ほぼ室温又はそれ以下の温和な条件下に行なうことができる。グリニャール試薬は化合物 (II) 1 モル当たり少なくとも約 1 モル、好みしくは約 1.5 - 約 2 モルの割合で使用するのが好都合である。反応終了後、存在しうる過剰のグリニャール試薬を例えは水を添加することにより分解した後、溶媒を留去し、得られる残渣を適当な不活性溶媒、例えは塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素中に溶解し、化合物 (III) とほぼ等モル量又は若干過剰量の有機過酸化物、例えは過安息香酸、マークカル過安息香酸、過酸酸等で氷冷下処理するこ

特開昭61- 65869 (5)

とにより化合物(Ⅲ)が得られる。

得られる化合物(Ⅲ)はついでメタノール、エタノール、プロパンール等のアルコール、アセトニ等の溶媒中で塩酸等により室温にて加水分解反応に付すと化合物(Ⅰ-1)が得られる。

ついで化合物(Ⅰ-1)を必要によりハロゲン化することにより、化合物(Ⅰ-2)を得ることができる。このハロゲン化は通常のハロゲン化剤例えばN-クロロスクサンイミド、N-ブロムスクシンイミド等を用い、常法に従って行うことができる。例えは、N-ハロスクサンイミドを用いてハロゲン化を行う場合には、化合物(Ⅰ-1)を適当な溶媒、例えはメタノール、エタノール等のアルコール、あるいはジクロロメタン、クロロカルム等のハロゲン化炭化水素中に溶解し、ほぼ等モル量のN-ハロスクシンイミドを加え、室温で搅拌することにより化合物(Ⅰ-2)に変えることができる。他方、化合物(Ⅰ-1)を適当な不活性溶媒、例えは塩化メチレン、クロロカルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素中に溶解し、化合物(Ⅰ-1)とほぼ等モル量又は若干過剰量のジヒドロビラン及び触媒量のp-トルエンスルホン酸あるいはD-カシンファースルホン酸等の触媒で室温下処理することにより化合物(Ⅰ-3)

に変えることができる。また、 β_1 がベンジルオキシ基を表わす場合の化合物(Ⅰ-3)は公知の水素添加分解反応に付することにより化合物(Ⅰ-4)に変換できる。例えは化合物(Ⅰ-3)をメタノール、エタノール等の溶媒中でバラジウム-水素、白金黒、ラネニッケル等の水素添加触媒の存在下に常温又は加温下に室温にて水素で還元することにより化合物(Ⅰ-4)とすることができる。一方、 β_1 がベンジルオキシ基を表わす場合の化合物(Ⅰ-1)は上記したごとくして水素添加分解反応に付すと化合物(Ⅰ-5)が得られる。化合物(Ⅰ-5)は必要により、上記したごとくしてハロゲン化すれば化合物(Ⅰ-6)が得られる。また化合物(Ⅰ-1)は適当な不活性溶媒、例えは、塩化メチレン、クロロカルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素中に溶解し、化合物(Ⅰ-1)とほぼ等モル量又は過剰量のビリジニウムタロロクロメイトで室温にて酸化し、化合物(Ⅰ-7)に変えることができる。

さらに化合物(Ⅰ-7)はアセトン等の溶媒に溶解し、氷冷下過剰量のショーンズ試薬で処理することにより化合物(Ⅰ-8)に変換できる。化合物(Ⅰ-8)中、 β_1 =ベンジルオキシである化合物は上記と同様、水素添加分解して化合物(Ⅰ-9)と/orすることができる。さらに必要に応じ化合物(Ⅰ-18)は上記したごとくしてハロゲン化して化合物(Ⅰ-19)と/orすることができる。又、化合物(Ⅰ-7)は適当な不活性溶媒、例えは塩化メチレン、クロロカルム、四塩化炭素等の溶媒中、p-トルエンスルホン酸、D-カシンファースルホン酸等の酸触媒を用いて2,2-ジメチルキシプロパンを加え、室温にて搅拌することにより化合物(Ⅰ-20)に変えることができる。化合物(Ⅰ-20)中、 β_1 =ベンジルオキシである化合物は上記のごとく水素添加分解して化合物(Ⅰ-21)に導くことができる。化合物(Ⅰ-21)は上記したごとくハロゲン化して化合物(Ⅰ-22)と/orすることができる。

さらに化合物(Ⅰ-7)中、 β_1 =ベンジルオキシである化合物は上記と同様、水素添加分解することにより化合物(Ⅰ-23)にと/orすることができる。必要とあらば化合物(Ⅰ-23)を上記したごとくしてハロゲン化して化合物(Ⅰ-24)と/orすることができる。

化合物(Ⅰ-9)と/orすることができ、さらには必要であれば化合物(Ⅰ-9)は上記したごとくしてハロゲン化することにより化合物(Ⅰ-10)と/orすることができる。

一方、化合物(Ⅰ-7)はメタノール、エタノール等の溶媒中で氷冷下酢酸アンモニウム及びナトリウムシアノボロハイドライドで処理することにより化合物(Ⅰ-11)に導くことができる。また化合物(Ⅰ-11)中、 β_1 =ベンジルオキシである化合物は上記のごとく水素添加分解すれば化合物(Ⅰ-12)と/oすることができ、さらに必要であれば化合物(Ⅰ-12)は上記したごとくしてハロゲン化することにより、化合物(Ⅰ-13)と/oすることができる。

化合物(Ⅰ-7)はメタノール、エタノール等の溶媒中、室温にてベンジルアミンと処理した後、氷冷したナトリウムボロハイドライドで還元して化合物(Ⅰ-14)に変換することができる。化合物(Ⅰ-14)中、 β_1 =ベンジルオキシである化合物は、上記と同様、水素添加分解して化合物(Ⅰ-15)と/oすることができる。さらに必要であれば化合物(Ⅰ-15)は上記したごとくしてハロゲン化して化合物(Ⅰ-16)と/oすることができる。

また、化合物(Ⅰ-7)は、メタノール、エタ

以上述べたごとくして製造される化合物(1)、すなわち化合物(1-1)～(1-24)の化合物は公知の精製方法例えは再結晶、シリカゲル等のカラムクロマトグラフィー、抽出等の方法により精製することができる。

化合物(1)及びその塩はリボキシゲナーゼ活性を強力に阻害する。かかる化合物(1)及びその薬理的に許容される塩はリボキシゲナーゼ代謝産物に起因する気管支喘息、種々のアレルギー症(アレルギー性鼻炎、じん麻疹等)、虚血性心疾患、高血圧症、虚血性脳障害、動脈硬化、炎症等の治療予防に有用である。そのために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年令、体重などにより決められるが、経口もしくは非経口(例、注射、点滴、吸入等)のルートにより、通常成人1日当たり化合物(1)として0.1～2.0mg/kgである。投与には、化合物(1)又はその塩 자체をそのまま用いることもできるが一般には緩剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、塗剤、注射剤等が挙げられる。また医薬組成物に使用される粗体としては、例えばラクトース、デキストロース、シューマーク、ソルビトール、マンニトール、ブドウ糖、セルロース、シクロデキストリン、タルク、でん粉、メチルセルロース、

ゼラチン、アラビキガム、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、安息香酸ナトリウム、塗被酸水素ナトリウム、ステアリン酸アルミニウム、スルアリノ酸マグネシウム、鉛油、植物油、白色ウセリン、流動パラフィン等が挙げられ、これらは賦形剤の種類に応じて適宜選択される。本発明の組成物は、化合物(1)を0.01～1.0重量%含むことができる。

次に本発明の実施例、実験例を示す。

実施例1

1-1) 4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシプロピルジメチルシリルオキシウンドデシル)キノリン-N-オキシドの合成

7.5mmolの1-ヒドロキシプロピルジメチルシリルオキシウンドデシルブロマイド及び7.5mmolのマグネシウムより精製したグリニヤール試薬を4-ベンジルオキシキノリン-N-オキシド5mmolのテトラヒドロフラン溶液中に氷冷下にて滴下後、同温にて1時間攪拌する。水を少量ずつ加え、試薬を分離し、ついでクロロホルムで抽出し、溶媒を留去する。残渣をメチレンクロライドに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え氷冷した5mmolのメタクロル過安息香酸を加え30分攪拌

する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラム法により精製すると無色油状物として標記化合物が得られる(収率88.0%)。

IR(CDC₆) δ (ppm): 9.35 (6H, s, ArH), 8.86 (9H, s, ArH), 8.14 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$, ArCH_2), 8.61 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 5.30 (2H, s, OCH_2Ar), 5.70 (1H, s, ArH), 8.28 (1H, d, d, $J=1.5\text{ Hz}$, 8Hz, ArH), 8.87 (1H, d, d, $J=1.5\text{ Hz}$, 8Hz, ArH)

1-2) 4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシウンドデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシプロピルジメチルシリルオキシウンドデシル)キノリン-N-オキシド5mmolをメタノールに溶解し、これに1.0%塩酸水を加え室温にて3時間攪拌する。溶媒を留去後、残渣をクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラム法により精製すると無色

結晶として標記化合物が得られる(収率88.4%)。

IR(CDC₆) δ (ppm): 3.12 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$, ArCH_2), 3.60 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$, CH_2OH), 5.30 (2H, s, OCH_2Ar), 6.69 (1H, s, ArH), 8.25 (1H, d, d, $J=1.5\text{ Hz}$, 8Hz, ArH), 8.79 (1H, d, d, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.8Hz, ArH)

実施例2

実施例1と同様にして4-ベンジルオキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)キノリン-N-オキシドが得られる。

IR(CDCl₃, CD₃OD) δ (ppm): 2.40 (2H, s, $J=5\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.20 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 3.68 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$, CH_2OH), 5.45 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 8.88 (1H, s, ArH), 8.38 (1H, d, d, $J=1.5\text{ Hz}$, 8Hz, ArH), 8.74 (1H, d, d, $J=1.5\text{ Hz}$, 8Hz, ArH)。

実施例3

4-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシウニデンシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシウニデンシル)キノリン-N-オキシドをメタノールに溶解し、触媒として10%パラジウム-炭素を用い常圧下で接触還元する。触媒を濾取後溶媒を留去し、エタノールから再結晶すると標記化合物が得られる(收率57.5%)。

NMR(CDCl₃+CD₃OD) δ(ppm) :

2.91(2H, t, J=6Hz, CH₂Ar),
3.57(2H, t, J=6Hz, CH₂OH),
6.35(1H, s, ArH), 8.16(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH),
8.30(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH)

実施例4

実施例3と同様にして4-ヒドロキシ-2-(3-(2-テトラヒドロビラニルオキシ)プロピル)キノリン-N-オキシドが得られる。

NMR(CDCl₃+CD₃OD) δ(ppm) :

2.34(2H, q, J=6Hz, -CH₂CH₂CH₃),
2.30(2H, t, J=6Hz, ArCH₂),
4.54(1H, br, s)

-O-CH₂-O-), 6.21(1H, s, ArH),
8.14(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH),
8.20(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH),

実施例5

3-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシウニデンシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシウニデンシル)キノリン-N-オキシド1mモルをメタノール-クロロホルム(5:1)混合液に溶解し、3-ブロモスチシンイミド1mモルを加え、室温にて1時間攪拌する。反応後溶媒を留去し残渣をエタノールから再結晶すると、標記化合物が得られる(收率70.5%)。

NMR(CDCl₃+CD₃OD) δ(ppm) :

3.25(2H, t, J=6.5Hz, ArCH₂),
3.91(2H, t, J=6Hz, CH₂OH),
7.88(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH), 8.36(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH)

実施例6

4-ベンジルオキシ-2-(1-(2-テト

ラヒドロビラニルオキシ)ウニデンシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシウニデンシル)-N-キノリン-N-オキシド5mモルをジクロロメタンに溶解し、触媒量のD-カンフアースルホン酸、2.3-ジヒドロビラン6mモルを加え、室温にて3時間攪拌する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラム法により精製すると無色油状物として標記化合物が得られる(收率82.3%)。

NMR(CDCl₃) δ(ppm) :

3.13(2H, t, J=6.5Hz, CH₂Ar),
4.55(1H, t, J=2Hz, -OCH₂Ar-),
5.27(2H, s, OCH₂Ar), 6.68(1H, s, ArH), 8.27(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH), 8.83(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH)。

実施例7

4-ベンジルオキシ-2-(1-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシウニデンシル)キノリン-N-オキシド5mモルを

ジクロロメタンに溶解し、ビリジニウムクロロタロメイト1.5mモルを加え、室温にて2.5時間攪拌する。反応液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラム法により精製すると無色油状物として標記化合物が得られる(收率83.2%)。

NMR(CDCl₃) δ(ppm) :

2.40(2H, t, J=6Hz, CH₂Ar),
3.16(2H, t, J=8Hz, CH₂CHO),
5.31(2H, s, OCH₂Ar), 6.70(1H, s, ArH), 8.28(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH), 8.84(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH),
8.77(1H, t, J=2Hz, CHO)。

実施例8

4-ベンジルオキシ-2-(1-カルボキシデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5mモルをアセトニに溶解し、三酸化クロム及び硫酸、水より調製したジョンソン試薬1.0mモルを冰浴下に加え5分間攪拌する。反応終了後、水を加えクロロホルムにて抽出する。この溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲル法

特開昭61- 65869(8)

により精製すると無色結晶物として標記化合物が得られる(収率81.0%)。

NMR(CDCl₃) δ(ppm) :

2.32(2H, t, J=6.5Hz, CH₂Ar),
3.22(2H, t, J=8.0Hz, CH₂CO₂H),
5.33(2H, s, OCH₂Ar), 6.76
(1H, s, ArH), 8.32(1H, dd,
J=1Hz, 8Hz, ArH), 8.83(1H,
dd, J=1Hz, 8Hz, ArH)。

実施例8

4-ベンジルオキシ-2-(11-アミノウニデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5mモルをメタノールに溶解し、氷冷下にて酢酸アンモニウム5.0mモル、ナトリウムシアンボロハイドライド1.5mモルを加え1.5時間攪拌する。反応終了後、溶媒を留去しクロロホルムにて抽出する。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残液をシリカゲル法により精製すると無色結晶物として標記化合物が得られる(収率21.5%)。

NMR(CDCl₃) δ(ppm) :

2.60(2H, br. s, CH₂NH₂),

3.16(2H, t, J=8Hz, CH₂Ar),
5.30(2H, s, OCH₂Ar), 6.71
(1H, s, ArH), 8.30(1H, dd,
J=1Hz, 8Hz, ArH), 8.85(1H,
dd, J=1Hz, 8Hz, ArH)。

実施例10

4-ベンジルオキシ-2-(11-(N-ベンジルアミノウニデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5mモルをエタノールに溶解し、ベンジルアミン5mモルを加え、室温にて2時間攪拌する。溶媒を留去し、残液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。溶媒を留去して得られる残液をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム1.0mモルを加え氷冷下で2時間攪拌する。溶媒を留去しクロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残液をシリカゲル法により精製すると無色油状物として標記化合物が得られる(収率65.5%)。

NMR(CDCl₃) δ(ppm) :

2.82(2H, t, J=6.5Hz, NHCH₂),
3.15(2H, t, J=8Hz, CH₂Ar),

3.89(2H, s, NHCH₂Ar), 5.30
(2H, s, OCH₂Ar), 6.68(1H,
s, ArH), 8.26(1H, dd, J=1Hz,
8Hz, ArH), 8.86(1H, dd, J=
1Hz, 8Hz, ArH)。

実施例11

4-ベンジルオキシ-2-(10-(N-ヒドロキシイミノデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5mモルをメタノールに溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン5mモルを加え室温にて3時間攪拌する。溶媒を留去し残液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残液をシリカゲル法により精製すると無色油状物として標記化合物が得られる(収率72.0%)。

NMR(CDCl₃) δ(ppm) :

2.15(1H, q, J=6Hz, HC₂~CH
=N-), 2.30(1H, q, J=6Hz,
HC₂~CH=N-), 3.17(2H, t, J=
8Hz, CH₂Ar), 5.31(2H, s,
OCH₂Ar), 6.71(1H, s, ArH).

8.28(1H, dd, J=1Hz, 8Hz,
ArH), 8.89(1H, dd, J=1Hz,
8Hz, ArH)。

実施例12

4-ベンジルオキシ-2-(11-ジメトキシウニデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5mモルをジクロロメタンに溶解し、純度のD-カシファースルホン酸、2,2-ジメトキシプロパンを加え、室温にて3時間攪拌する。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒留去後、残液をシリカゲル法により精製する無色油状物として標記化合物が得られる(収率70.6%)。

NMR(CDCl₃) δ(ppm) :

3.16(2H, t, J=7Hz, CH₂Ar),
3.36(6H, s, OMe₂), 4.38
(1H, t, J=5Hz, CH(OMe)₂),
5.32(2H, s, OCH₂Ar), 6.71
(1H, s, ArH), 8.30(1H, dd,
J=1Hz, 8Hz, ArH), 8.87(1H,
dd, J=1Hz, 8Hz, ArH)。

実施例 1 3 ~ 26.

前記実施例 1, 3 と同様にして下記第 1 表に示す化合物が得られる。

第 1 表

実施例	化 合 物 名	N M R δ (ppm)
13	4-ヒドロキシ-2-(3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)プロピル)キノリン-N-オキシド	COC δ s, 2.12(2H, t, J=7.5Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.23(2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 4.54(1H, br, s, -OCH ₂), 5.26(2H, s, OCH ₂ Ar), 6.76(1H, s, ArH), 8.22(1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH), 8.76(1H, d, J=8Hz, ArH)
14	4-ヒドロキシ-2-(1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)カンデシル)キノリン-N-オキシド	COC δ s, 2.43(2H, t, J=7Hz, CH ₂ Ar), 4.58(1H, br, s, -OCH ₂), 5.29(1H, s, ArH), 7.17-8.32(4H, s, ArH)
15	4-ヒドロキシ-2-(10-カルボキシデシル)キノリン-N-オキシド	COC δ s, +CD ₃ OD, 2.38(2H, t, J=7.5Hz, CH ₂ CO ₂ H), 2.39(2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 6.38(1H, s, ArH), 7.4-8.40(4H, s, ArH)

実施例	化 合 物 名	N M R δ (ppm)
16	4-ヒドロキシ-2-(11-アミノウニデシル)キノリン-N-オキシド・塩酸塩	COC δ s, +CD ₃ OD, 2.39(2H, t, J=7.5Hz, CH ₂ Ar), 3.25(2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 7.16(1H, s, ArH), 7.77-8.69(4H, s, ArH)
17	4-ヒドロキシ-2-(11-(N-ペニジルアミノウニデシル)キノリン-N-オキシド	COC δ s, 2.50(2H, br, s, CH ₂ NHCH ₂ Ar), 2.72(2H, dist, t, J=7.5Hz, ArCH ₂), 3.93(2H, s, CH ₂ NHAr), 5.88(1H, s, ArH), 7.99(1H, d, J=8Hz, ArH), 8.17(1H, d, J=8Hz, ArH)
18	4-ヒドロキシ-2-(10-(N-セドロキシイミノデシル)キノリン-N-オキシド	COC δ s, 2.15(2H, q, J=5Hz, CH ₂ CH=H), 2.99(2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 6.45(1H, s, ArH), 6.68(1H, t, J=8Hz, CH=H), 7.35-8.40(4H, s, ArH)

実施例	化 合 物 名	N M R δ (ppm)
19	4-ヒドロキシ-2-(11, 11-ジメチキシウニデシル)キノリン-N-オキシド	COC δ s, 2.48(2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 3.38(6H, s, OMe ₂), 4.42(1H, t, J=8Hz, CH ₂ OMe), 6.04(1H, s, ArH), 7.39-8.35(4H, s, ArH)
20	4-ヒドロキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド	COC δ s, 2.48(2H, t, J=8Hz, ArCH ₂), 2.81(2H, br, s, CH ₂ CO ₂), 6.49(1H, s, ArH), 8.10(1H, d, J=8Hz, ArH), 8.38(1H, d, J=8Hz, ArH), 9.77(1H, t, J=2Hz, CH ₂)

Common., 25, 103(1980)] の方法を改変して測定した。即ちラットの Leukemic basophilic granulocyte (BOL-1, ATCC No. CRL1378) 細胞を 5-リボキシゲナーゼ酵素源として用い、本細胞と試験化合物とを 0.7 mM 增化カルシウム存在下 0.07 M トリス塩酸緩衝液中で 3.7℃, 5 分間接触後、 [¹⁴C]-アラキドン酸 2.0 μ mol を加えて 3.7℃, 5 分間反応させた。反応生成物を酢酸エチル/メタノール / 0.2 M クエン酸 (30/4/1) で抽出してから薄層クロマトグラフィーで分離して (展開ソルベント: 石油エーテル / エチルエーテル / 酢酸, 50/50/1)、生成物中の 5-ヒドロキシ-5, 8, 10, 14-エイコサテトラエン酸のスポットを引きとり、液体シグチレーショングローブで ¹⁴C を測定した。

その結果第 2 表に示すように、試験化合物は 5-リボキシゲナーゼの酵素に対して阻害作用を示すことが明らかになった。なお公知化合物 B-W-755C、すなわち 3-アミノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-ビラゾリン塩酸塩と比較して示す。

実験例

第 2 表に示す試験化合物のリボキシゲナーゼに対する阻害作用を試験管内試験により以下に示す方法によって測定した。

白血球 5-リボキシゲナーゼに対する阻害作用の測定法:

B. A. Jakschikら (Biechler, Biophys. Res.

第 2 表

化合物の 実施例番	5-リボキシゲナーゼ 阻害濃度 [%] (μM)	化合物の 実施例番	5-リボキシゲナーゼ 阻害濃度 [%] (μM)
2	2.9%	*2	5.6%
13	11.5%	*2	0.28
1-②	7.7%	*2	0.16
6	20.0%	*2	1.7
7	33.1%	*2	2.7
8	27.3%	*2	0.25
9	27.0%	*2	0.27
10	32.4%	*2	0.46
11	36.6%	*2	0.19
12	37.2%	*2	0.22
BH-755C		4.0	

*1 酸素活性を50%阻害するに要する化合物の濃度

*2 化合物濃度1μMでの阻害率

発明の効果

化合物(1)及びその塩はリボキシゲナーゼ活性を強力に阻害し、リボキシゲナーゼ代謝産物に起因する疾患、例えば気管支喘息、種々のアレルギー症等の治療・予防に有用である。

特許出願人 (102) 協和開発工業株式会社
代表者 加藤 様

